



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
CÁTEDRA DE CIRUGÍA "CARLOS PERALTA"**

"PARAGANGLIOMAS EN EL CENTRO MÉDICO ABC"

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA:

DR. JAVIER ROBLES CASTILLO

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JORGE CERVANTES CASTRO**

**PROFESORES ADJUNTOS:
DR. GUILLERMO ROJAS REYNA
DR. FELIPE CERVANTES MONTEIL
DR. EDUARDO MORENO PAQUENTÍN**

**ASESOR DE TESIS:
DR. LEOPOLDO GUZMÁN NAVARRO**



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de la división de Enseñanza e Investigación
Centro Médico ABC

Dr. Jorge Cervantes Castro
Profesor titular del curso de Cirugía General
Cátedra “Carlos Peralta”
Centro Médico ABC

Dr. Guillermo Rojas Reyna
Profesor adjunto del curso de Cirugía General
Cátedra “Carlos Peralta”
Centro Médico ABC

Dr. Felipe Cervantes Monteil
Profesor adjunto del curso de Cirugía General
Cátedra “Carlos Peralta”
Centro Médico ABC

Dr. Eduardo Moreno Paquentín
Profesor adjunto del curso de Cirugía General
Cátedra “Carlos Peralta”
Centro Médico ABC

Dr. Leopoldo Guzmán Navarro
Asesor de Tesis
Centro Médico ABC

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme vida, salud y la fuerza necesaria para culminar esta etapa tan importante de mi vida.

A mis padres, por ser el ejemplo con el que me guío por la vida, por siempre estar a mi lado; por su dedicación y amor; por su esfuerzo a través de los años para que lograra realizar mis sueños por mas difíciles que fueran.

A mi esposa, por su apoyo incondicional a lo largo de estos años de esfuerzo, por sus palabras de aliento y ánimo; por su gran cariño y amor.

A mi hijo, por ser la luz en mi camino para lograr las metas propuestas al inicio de la especialidad.

A mi abuelita, por ser esa gran persona que siempre me ha apoyado en los momentos más difíciles, por su grandeza como ser humano, por su ejemplo de fortaleza.

A mis suegros por su apoyo incondicional y muestras de cariño para culminar este paso tan importante en mi vida.

A mis hermanos y cuñados por ser parte de este éxito.

A todos los cirujanos, a quienes admiro, que me permitieron aprender de ellos a través de estos cuatro años, que me enseñaron que siempre hay algo mas que aprender y que siempre se puede dar mas de uno mismo.

DEDICATORIA

**A todos los que hicieron posible con su esfuerzo y dedicación
la realización de esta tesis.**

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	3
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
RESULTADOS	26
TABLAS Y FIGURAS	29
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia de presentación de los paragangliomas en el Centro Médico ABC de acuerdo a género, localización, tipo histológico; describir las características clínicas de los pacientes, especificar el diagnóstico preoperatorio así como describir el tratamiento médico y quirúrgico de estos tumores.

MÉTODOS: Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de paraganglioma en el Centro Médico ABC en el período comprendido de enero del año 2000 al mes de enero del año 2009.

Se reportó la frecuencia, porcentaje y características de los tumores.

RESULTADOS: Se internaron en el Centro Médico ABC un total de 30 pacientes con el diagnóstico de paraganglioma confirmado histopatológicamente.

CONCLUSIONES: Los paragangliomas son tumores raros, y su tratamiento es quirúrgico. El 10% de los feocromocitomas son hereditarios y estudios recientes sugieren que un cuarto de estos tumores llamados esporádicos ocurren en pacientes con mutaciones genéticas; el 74% de los pacientes tienen hipertensión arterial.

Se debe tener un alto grado de sospecha aunado a los estudios bioquímicos y radiológicos para la localización de estos tumores, la tomografía computada (TC), metaiodobenzilguanidina (MIBG) y resonancia magnética (RM) con gadolinio son el estándar en los estudios radiológicos. Los niveles de ácido vanililmandélico (VMA) y metanefrinas urinarias en orina de 24 horas son los estudios de elección para los tumores funcionales; el tratamiento siempre será la escisión quirúrgica, debido a la rareza de esta enfermedad y a las opciones de tratamiento definitivos con los que contamos, existen ensayos en fase II que están bajo observación para tener otras opciones de tratamiento neo y adyuvante.

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores derivados de la paraganglía de la cresta neural que existe a lo largo del cuerpo en la distribución del sistema nervioso simpático y parasimpático, de ellos más del 90% surgen intraabdominalmente, aproximadamente 20% de los paragangliomas son malignos, y la resección quirúrgica es considerado el tratamiento primario cuando éste es posible; el tratamiento sistémico para esta enfermedad cuando es avanzada aún es indefinido. (1)

La Organización Mundial de la Salud reserva el término feocromocitoma para aquellos tumores intraadrenales y los que se originan de la paraganglia extraadrenal se clasifican como paragangliomas. (3)

Aproximadamente el 10% de los feocromocitomas son hereditarios; los tumores hereditarios difieren de los esporádicos en que son frecuentemente múltiples o bilaterales y raramente malignos. Síndromes familiares asociados con feocromocitomas incluyen: enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL), neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN 2) y la neurofibromatosis tipo 1. (2)

Recientemente mutaciones en los genes succinato deshidrogenada (SDH) se han asociado con el síndrome de paraganglioma familiar. (2,13,14).

Las modalidades de tratamiento establecidas para los paragangliomas malignos incluye la cirugía y tratamiento combinado sistémico con quimioterapia.

MARCO TEÓRICO

Los paragangliomas son tumores raros generalmente benignos, de crecimiento lento y con una distribución amplia; derivados del tejido simpático en localizaciones adrenal y extraadrenal, o de tejido parasimpático de la cabeza y cuello.

La paraganglía consiste en tejido cromafín complejo del sistema neuroendócrino distribuido a lo largo de los ejes paravertebral y paraaórtico, extendiéndose desde la región cervical hacia la base de la pelvis. La paraganglía localizada justo por debajo del origen de la arteria mesentérica inferior es llamada órgano de Zuckerkandl; este órgano es esencialmente tejido accesorio del sistema nervioso autónomo y es la glándula endócrina más pequeña del organismo; el desarrollo de tumores en este órgano es raro, sin embargo, al menos hay 135 casos reportados en la literatura mundial (2, 5).

Estos tumores son una de las causas quirúrgicas de tratamiento de hipertensión; en efecto, 74% de los pacientes con paragangliomas del órgano de Zuckerkandl tienen hipertensión arterial. (5)

Diversa terminología ha sido usada en el pasado para describir a los paragangliomas basada en su histopatología y presentación anatómica; la clasificación de Glenner y Grimley en 1974 ayuda a distinguir los paragangliomas adrenales de los extraadrenales, en este sistema de clasificación la paraganglía se divide en cuatro grupos: braquiomérico, intravagal, aórtico simpático y viscer Autonómico.

Los tumores de los grupos braquiomérico e intravagal generalmente ocurren en la cabeza, cuello y mediastino, usualmente son negativos a la cromafina y raramente son funcionales. El grupo aórtico simpático se encuentra a lo largo del trayecto de la aorta, principalmente entre las arterias renales y la bifurcación ilíaca incluyendo al órgano de Zuckerkandl. El grupo viscer Autonómico ocurre en asociación con los vasos sanguíneos y/o órganos como la vejiga.

Los tumores tanto del grupo aórtico simpático como del viscer Autonómico, son cromafina-positivos y funcionales, es decir, productores de catecolamina. (6)

Los paragangliomas braquioméricos e intravagales como ya se mencionó, se encuentran en la cabeza, cuello y mediastino.

Existen términos usados en el pasado que han incluido nombres como: glomus, quemodectomas, tumores del cuerpo carotídeo y tumores no cromafines; se extienden por lugares de menor resistencia y pueden por lo tanto invadir estructuras vasculares, nerviosas y óseas, de ahí, este tipo de tumores pueden ocupar 4 compartimentos (2):

1) Compartimento inferior: representado por la parte inferior de la caja timpánica, por debajo del promontorio, el golfo de la yugular y en ocasiones se puede extender hacia adentro a la fosa posterior, al hueso occipital, al canal condiliano anterior y hacia abajo a la vena yugular interna; todo este complejo tumoral está bajo la dependencia de las arterias: faríngea ascendente, timpánica inferior y ramas meníngeas. (3)

2) Compartimento posterior y externo: es el segundo en ser ocupado por estos tumores, está representado por la parte posterior de la caja timpánica, mastoides y canal auditivo externo, la vascularidad a este nivel está dada por la arteria estilomastoidea que nace de la arteria auricular posterior u occipital. (1, 3, 7)

3) Compartimento anterior: representado por la cara anterior de la caja timpánica, trompa de Eustaquio y canal carotídeo, corresponde su irrigación a las arterias carotidotimpánicas y timpánicas anteriores.

4) Compartimento superior: representado por la región superior de la caja timpánica con extensión a la fosa temporal y es alimentado por las arterias meníngeas medias.

HISTORIA

Emil Zuckerkandl nació en Hungría en 1849, estudió en la Universidad de Viena donde se entrenó como anatomista y cirujano, en 1901 describió al órgano de Zuckerkandl como un órgano encapsulado unido por un istmo, localizado en la superficie anterior de la aorta, justo entre el origen de la arteria mesentérica inferior y la bifurcación de las arterias ilíacas. En 1903, Kohn estableció que el órgano de Zuckerkandl tiene un origen común con las células de la médula adrenal. (5)

El término de cuerpo carotídeo fue primero descrito por Von Haller en 1743.

Frankel en 1886 fue el primero en postular que un tumor de la glándula adrenal fue la causa de hipertensión maligna que llevó a la muerte a una joven de 18 años. (8)

En 1929, Pincoffs hizo el diagnóstico preoperatorio de un paraganglioma funcional en una mujer de 26 años quien presentaba ataques paroxísticos de hipertensión arterial. La primera revisión adecuada es una colección de 207 casos publicados en 1951 por Graham.

Entre 1951 y 1960 muchos autores reportaron sus experiencias en el manejo de los feocromocitomas. En 1960, Hume recabó cerca de 700 casos de la literatura mundial; desde 1960 han aparecido otras grandes series de reporte de casos en la literatura inglesa; una de las más grandes series se publicó en 1966 con 100 pacientes tratados en la clínica Mayo. (1, 8,11)

ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LA PARAGANGLIA

En 1903, Kohn estableció que el órgano de Zuckerkandl tiene un origen común con las células de la médula adrenal; durante la 5ª semana del desarrollo, la corteza adrenal fetal y la médula comienzan a formarse; mientras que las células de la cresta neural comienzan su migración caudalmente desde su origen en el tórax, algunas invaden la cara medial de la corteza adrenal en desarrollo formando la médula adrenal y otras células continúan su migración distalmente para formar el órgano de Zuckerkandl. (1, 8)

En el feto, este órgano es más prominente que la médula adrenal en desarrollo, la paraganglia llega a desarrollarse por completo en el infante y continúa incrementando de tamaño hasta los 3 años de edad aproximadamente. Entre los 3 y 5 años, estas estructuras sufren atrofia y cambios degenerativos, con un incremento en la formación de tejido estromal, esta eventual progresión culmina con la involución de esta estructura alrededor de los 14 años de edad. (5)

Como se mencionó, durante la quinta semana de desarrollo embrionario a partir de las células de la cresta neural de la región torácica se originan las simpatogonias, mismas que se diferencian en tres tipos celulares:

- a) Neuroblastos: cuya proliferación tumoral da origen a los neuroblastomas.
- b) Simpatoblastos: que formarán los ganglios simpáticos y cuya proliferación tumoral da lugar a los ganglioneuromas
- c) Feocromoblastos: aparecen en la séptima semana, dan lugar a los feocromocitomas adrenales y extraadrenales para los ganglios paraaórticos y paraganglios de los grandes vasos. Su proliferación tumoral dará origen a los feocromocitomas y paragangliomas. (22)

Los cuerpos carotídeos están localizados en la adventicia de la cara posteromedial de la bifurcación de la arteria carótida común, son pequeñas estructuras ovoideas rosadas con función quimiorreceptora para modular la respuesta de la función respiratoria y cardiovascular en respuesta a cambios en el pH arterial, tensión de oxígeno y dióxido de carbono así como otras alteraciones químicas; el aporte arterial proviene principalmente de la arteria carótida externa y la inervación sensorial a partir del nervio glosofaríngeo. (9)

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de casos diagnosticados de feocromocitomas y paragangliomas en pacientes con hipertensión y en aquellos con incidentalomas adrenales es cerca de 1:1000 y 4% respectivamente; la frecuencia en la población mundial es de alrededor de 1:100,000 personas al año o menos; así mismo, la frecuencia de los feocromocitomas y paragangliomas en síndromes familiares con este tipo de tumores es de: 1 a 5% en la neurofibromatosis tipo 1, de 15 al 20% en la enfermedad de Von Hippel Lindau, del 30 al 50% en la neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN II) y probablemente más del 50% en mutaciones de los genes SDHB y DHD. (4, 7)

A pesar de que los paragangliomas se consideran una patología rara, existen a nivel mundial varios artículos publicados al respecto, sin embargo, en México se desconoce la frecuencia de ellos.

SÍNDROMES ASOCIADOS

Existen numerosos síndromes asociados, cuya presencia conviene descartar cuando nos enfrentamos a un paciente con feocromocitoma. Hoy en día, los casos familiares pueden diagnosticarse mediante estudio genético. La detección de la mutación genética del protooncogén RET puede ser la prueba de mayor rentabilidad diagnóstica.

Síndrome	Características clínicas
MEN II A	Cáncer medular de tiroides, hiperparatiroidismo y feocromocitoma.
MEN II B	Cáncer medular de tiroides, feocromocitoma y neuromas mucosos.
Esclerosis tuberosa o Von Hippel Lindau	Hemangiomas retinianos y cerebelosos, hipernefromas, angiomiolipomas, quistes pancreáticos y feocromocitoma asociado hasta en un 20%.
Neurofibromatosis tipo I o Von Recklinghausen	Notables cambios que se producen durante el desarrollo del sistema nervioso, músculos, huesos y piel.

Fuente: Petrina ME, Calderón DM, Menéndez EL. Feocromocitoma y paraganglioma. Anales de sistema sanitario de Navarra. Sección de Endocrinología Hospital de Navarra Pamplona. Vol 21; No 1, 2003.

PATOLOGÍA

La apariencia histológica de los paragangliomas es similar a la histología normal de la paraganglia, contienen tanto células tipo I (principales), las cuales pertenecen a la familia de las células APUD (células precursoras de aminas) y células tipo II (sustentaculares) que son células de Schwann modificadas; el pleomorfismo nuclear y el hiperchromatismo son comunes en este tipo de tumores, el grado de malignidad no puede ser determinado histológicamente pero se reconoce por la presencia de metástasis local, regional o distante.

Con estudios de inmunohistoquímica, las células principales son positivas a la cromogranina, sinaptofisina, enolasa específica y serotonina.

Las cromograninas/secretograninas (graninas) son una familia de proteínas secretoras ácidas extensamente distribuidas por todo el sistema neuroendócrino en gránulos secretores, donde son almacenados y secretados junto con hormonas peptídicas, aminas y neurotransmisores peptídicos. Las graninas incluyen la cromogranina A (CgA), la cromogranina B (CgB), y la secretogranina II (SgII). (21)

La CgA es una proteína de 439 aminoácidos codificada por el cromosoma 14; el gen humano de la CgA es muy similar a los genes murino y bovino de la CgA. La médula adrenal es el lugar de mayor producción y almacén de CgA; la hipófisis contiene un 25% del total; el páncreas, el estómago y el intestino 5% cada uno; las glándulas endócrinas restantes representan menos del 1%. La CgA también se ha hallado en células neuroendócrinas aisladas en muchos otros órganos (mama, pulmón, corazón y próstata). (21)

La función de las graninas no es del todo conocida; participan en muchas actividades como: inhibición enzimática, precursoras de péptidos funcionales y almacén de catecolaminas. La CgA participa en el almacenaje de hormonas en vesículas secretoras. La CgA junto a otras proteínas sinápticas, tiene un papel importante en la biogénesis de gránulos secretores, incluso en ausencia de hormonas. La CgA es un marcador útil en suero y tejido de tumores neuroendócrinos, incluyendo feocromocitomas, neuroblastomas, carcinoides, y carcinoma de tiroides; la concentración de CgA está aumentada en pacientes con adenomas no secretores y en algunos adenomas hipofisarios secretores (21).

La sinaptofisina es una glicoproteína integral de membrana de 38 kD y de las vesículas presinápticas, con una importante función en la exocitosis de las vesículas sinápticas. Se ha demostrado también su presencia a lo largo del pericarión de las neuronas del asta anterior medular, reflejando la riqueza de axosinapsis de la zona.

Como marcador tumoral, ha mostrado su valor en tumores neuroendócrinos, siendo en este terreno considerada de mayor especificidad que la enolasa neuronal específica. (22)

Los paragangliomas del órgano de Zuckerkandl varían en tamaño; el promedio de los mismos es de 7.2 x 5.0 x 4.0 cms, en cuanto a peso se refiere el promedio de los mismos es de 107 gramos pero pueden variar desde los 20 hasta los 450 gramos. (5)

CRITERIO DIAGNÓSTICO

El 75% de los paragangliomas del órgano de Zuckerkandl son clínicamente funcionales, causando síntomas de estimulación simpática como pueden ser: cefalea, palpitaciones y diaforesis, la secreción de norepinefrina no predice únicamente una causa extradrenal debido a que del 20 al 30% de los feocromocitomas producen solamente norepinefrina; por el contrario, la secreción de epinefrina no predice únicamente un feocromocitoma ya que hasta en el 10% de los paragangliomas del órgano de zuckerkandl se observa la secreción de dicha sustancia. (2, 5)

Tanto los feocromocitomas así como los paragangliomas funcionales, son diagnosticados por la síntesis y/o secreción de las catecolaminas: dopamina, norepinefrina y epinefrina, las catecolaminas son parcial o totalmente convertidas dentro del tumor por la catecol-O-metiltransferasa en los metabolitos inactivos (metanefrina y normetanefrina); consecuentemente, la liberación de catecolamina activas a la circulación puede ser nula, leve o paroxística, por lo que un tumor productor de catecolamina es diagnosticado por la presencia de altas concentraciones de metanefrinas o normetanefrinas en plasma y orina. (2,7)

Además estos tumores son capaces de sintetizar un gran número de aminas biógenas e incluso ser causantes de síndromes de secreción ectópica.

Relación de sustancias que pueden ser liberadas por el tumor y síntomas que producen

Péptido	Síntomas
VIP (péptido intestinal vasoactivo)	Rubor, diarrea
Sustancia P	Rubor
Somatostatina	Estreñimiento
Encefalinas	Estreñimiento
Motilina	Diarrea
PTH (parathormona)	Hipercalcemia
Endotelina	Vasoconstricción
Proteína S-100	
Cromogranina A	
Calcitonina	
Interleucina 6	Fiebre
Eritropoyetina	Poliglobulina
FNA (Factor natriurético atrial)	Poliuria, hipotensión
Enolasa	

Fuente: Petrina ME, Calderón DM, Menéndez EL. Feocromocitoma y paraganglioma. Anales de sistema sanitario de Navarra. Sección de Endocrinología Hospital de Navarra Pamplona. Vol 21; No 1, 2003.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los paragangliomas se pueden encontrar en la región de cabeza y cuello, tórax y abdomen; la mayoría ocurren como tumores solitarios y cuando se presentan en múltiples sitios se consideran como parte de un síndrome hereditario.

Los paragangliomas familiares forman parte del 25% de los casos, siendo múltiples y bilaterales, y ocurren a una edad muy temprana; mutaciones en las subunidades B, C y D de los complejos mitocondriales succinato deshidrogenasa (SDH) se asocian a múltiples paragangliomas; mutaciones en SDHD son la causa más común de paragangliomas localizados en la cabeza y cuello. (1,2,7,11).

Mutaciones en SDHB juegan un papel importante en el desarrollo del feocromocitoma adrenal familiar y paraganglioma extraadrenal (abdomen y tórax).

La presentación clínica más común de un feocromocitoma es la hipertensión de reciente aparición, refractaria, paroxística y recientemente exacerbada; este síntoma en combinación con cefalea, sudoración excesiva, palidez y palpitaciones, obligan a realizar un estudio inmediato en búsqueda de un feocromocitoma; otro hallazgo que podría requerir de una pronta evaluación, es la identificación de un incidentaloma adrenal, los cuales se pueden hallar hasta en un 4% de pacientes sometidos a estudios de imagen de la región abdominal. (1,2,10)

Los paragangliomas son descritos por su sitio de origen y se les designa por ello con nombres especiales:

PARAGANGLIOMAS DE LA CABEZA Y CUELLO

El paraganglioma cervical más frecuente es el paraganglioma carotídeo (tumor del cuerpo carotídeo); estos también pueden encontrarse a lo largo del nervio vago, en la laringe, órbita, nariz y senos paranasales; paragangliomas del hueso temporal incluyen los tumores yugulotimpánicos. (9)

PARAGANGLIOMAS YUGULOTIMPÁNICOS

Este tipo de paragangliomas son los tumores mas frecuentes que afectan el hueso temporal, después de los neuromas, su frecuencia es de alrededor de 1:1,300,000, existe un predominio en el sexo femenino con una proporción de 4:1 y la edad media de presentación es entre los 50 y 60 años. (9)

Existe una forma esporádica y una familiar; la forma familiar se asocia con una frecuencia mayor de multicentricidad (25-50%); la frecuencia de presentación de un paraganglioma yugulotimpánico funcional o secretor es menor que en los paragangliomas carotídeos, ocurriendo sólo en un 1 a 3%; la tasa de malignización es de únicamente el 5%.

Estos tumores son de crecimiento lento, se diseminan localmente en una forma multidireccional y se ha notado su diseminación fuera del hueso temporal vía la trompa de Eustaquio, la vía vascular o, a través del foramen neurovascular incluyendo el conducto auditivo interno.

El cuadro clínico típico consiste en un crecimiento lento del tumor con pocos síntomas hasta que éste llega a ser muy avanzado; el paciente usualmente se presenta con tinitus, pérdida de la audición y déficit en la función de los pares craneales (IX y X). (2)

La evaluación debe incluir una audiometría conductiva y estudios de imagen como una TC del hueso temporal así como una RM; en la TC, los paragangliomas muestran erosión del hueso alrededor del bulbo yugular y de la arteria carótida; este estudio permite establecer la relación del tumor con el nervio facial, la coclea y la arteria carótida interna; la RM es útil en la evaluación de la extensión intracraneal e intradural. (2,11)

La arteriografía es muy importante para realizar la planeación del tratamiento; este estudio es muy útil para identificar tumores multicéntricos, permite la embolización de la arteria carótida externa, identifica la extensión intrasinusal o intravenosa, y provee información sobre el flujo contralateral.

No hay necesidad de realizar una biopsia del tejido ya que el diagnóstico se realiza fácilmente mediante estos estudios de gabinete.

La decisión acerca del tratamiento de estos tumores se hace posterior a definir adecuadamente la extensión del mismo; a diferencia de los paragangliomas carotídeos, este tipo de tumor es radiosensible.

Se considera como inicio el tratamiento quirúrgico con escisión total o casi total del tumor teniendo la radioterapia como meta detener el crecimiento tumoral.

Los riesgos quirúrgicos incluyen el déficit de pares craneales (IX y X), lesión vascular, sangrado y fuga de líquido cerebroespinal (4%).

PARAGANGLIOMAS INTRAVAGALES

Los paragangliomas intravagales pueden presentarse a lo largo del trayecto del nervio vago en el cuello; la edad de presentación es alrededor de los 50 años y se presenta con mayor frecuencia en mujeres.

Se presentan como un tumor no doloroso localizado por detrás del ángulo de la mandíbula; el tumor generalmente ha estado presente por muchos años y puede comprimir la faringe y causar disfagia; el paciente también puede experimentar debilidad de la lengua, ronquera y el síndrome de Horner por la compresión de los pares craneales IX, X y XII.

Los estudios de imagen deben incluir una TC y RM para ayudar a delinear la relación del tumor con el hueso y las estructuras adyacentes.

La tasa de malignización es mayor comparada con los otros tipos de paraganglioma de cabeza y cuello siendo ésta de alrededor del 18%.

El tratamiento de estos tumores es complicado por su rareza y que normalmente son multicéntricos y bilaterales; no hay evidencia de un tratamiento óptimo de ellos; sin embargo, la cirugía es el tratamiento de elección ya que ofrece la oportunidad de la extirpación del tumor; la radioterapia no ha mostrado ser de utilidad además del riesgo de causar osteoradionecrosis del hueso temporal.

La resección se realiza por vía transcervical y a menudo se combina con un abordaje lateral a la base del cráneo dependiendo de la extensión del tumor.

PARAGANGLIOMAS DEL CUERPO CAROTÍDEO

Estos son los paragangliomas mas comunes de la cabeza y cuello presentándose hasta en un 60%; estos tumores son raros y su frecuencia real se desconoce; en 1971, aproximadamente 500 casos habían sido identificados en la literatura mundial y en los inicios de los años 80's se habían reportado más de 1000 casos. (8,9)

La causa precisa de estos tumores se desconoce aún, sin embargo, estas lesiones pueden ocurrir en dos distintas formas: esporádica y familiar; siendo la forma esporádica la más común.

Independientemente a la predisposición genética, la hipoxia crónica también ha sido implicada como un posible factor que contribuye a la aparición de estos tumores; la hipoxia crónica se asocia con un crecimiento del cuerpo carotídeo y al exámen histológico se revela una hiperplasia celular importante, esta observación, combinada con datos epidemiológicos sugieren una frecuencia incrementada de tumores del cuerpo carotídeo en individuos que viven a grandes altitudes. (8, 9)

El cuerpo carotídeo normal es una estructura ovoidea, que mide aproximadamente 0.5 cm. x 0.5 cm, localizado a lo largo de la superficie posterior de la bifurcación carotídea, esta estructura representa la masa mas grande de tejido quimiorreceptor del cuerpo; el soporte sanguíneo deriva de ramas de la arteria carótida externa, y el retorno venoso ocurre a través de tributarias de las venas lingual y laringofaríngea.

La inervación es exclusivamente sensorial a través de pequeñas fibras del nervio glossofaríngeo.

Los estímulos que producen una respuesta importante de las células quimiorreceptores a este nivel incluyen: incremento en la tensión del dióxido de carbono en plasma, de la temperatura o bien, una disminución en el pH o de la presión de oxígeno arterial; la estimulación de estos quimiorreceptores causa diversas respuestas fisiológicas como: incremento en la ventilación, frecuencia cardíaca y presión sanguínea. (8, 9)

Embriológicamente el cuerpo carotídeo deriva del tejido ecto y mesodérmico de la cresta neural originándose del tercer arco branquial, el ectodermo de la cresta neural se diferencia en las células quimiorreceptores que migran en estrecha relación con las células ganglionares autonómicas que son referidas frecuentemente como células paraganglionares.

La presentación mas común de un tumor del cuerpo carotídeo es el de una masa cervical asintomática descubierta incidentalmente; pueden ocurrir a cualquier edad pero el promedio es entre los 45-50 años, existe con mayor frecuencia en el sexo femenino y usualmente se presentan como una masa cervical no dolorosa de lento crecimiento localizada en el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo justo lateral al borde superior del hueso hioides; sin embargo, pueden extenderse al interior de la faringe o hacia el área parafaríngea, los pacientes por lo general notan la presencia de esta masa por varios años, en promedio de 2 a 8 años y puede en ocasiones presentarse con parálisis de la cuerdas vocales o disfagia. Los paragangliomas multicéntricos ocurren en un 10% de los pacientes y de ellos cerca del 20% son de origen familiar, si existe una historia familiar de paragangliomas, la tendencia de multicentricidad es mucho mas alta (40-50%).

A la exploración física estos tumores se presentan como masas fijas no dolorosas localizadas en el ángulo de la mandíbula con movilidad limitada en el plano longitudinal pero no en dirección lateral, este es un importante hallazgo del exámen físico y ayuda a establecer una asociación de la masa con las estructuras neurovasculares que corren longitudinalmente, típicamente el tumor es firme, liso y lobulado, frecuentemente la transmisión del pulso carotídeo es apreciado durante la palpación; en aproximadamente 30 al 40% de los pacientes existe un soplo audible sobre el tumor; tumores localmente agresivos pueden invadir y comprometer pares craneales adyacentes, tumores mas grandes se pueden extender hacia el interior de la base del cráneo o presentarse como una protrusión en la pared lateral de la orofaringe con desviación del paladar blando. (9)

Debemos recordar que la gran mayoría de estos tumores no son funcionales y no son secretores; estudios inmunohistoquímicos han determinado que estos tumores son capaces de sintetizar diferentes sustancias neuroendócrinas, los gránulos secretores contienen una amplia variedad de neuropéptidos y enzimas que participan en la síntesis de catecolaminas, sin embargo, por razones poco claras, los pacientes con tumores del cuerpo carotídeo casi nunca tienen evidencia clínica de secreción endócrina excesiva. (8)

Estos tumores son altamente vascularizados y a menudo invaden la adventicia de los vasos carotídeos adyacentes, su crecimiento es lento comenzando a lo largo de la superficie posterior de la bifurcación carotídea.

Cuando se sospecha un paraganglioma carotídeo, la biopsia con aguja fina (BAAF) no está indicada, ya que el diagnóstico de paraganglioma es difícil de realizar mediante esta técnica por la cantidad de sangre que puede contaminar el espécimen.

La evaluación preoperatoria de pacientes con tumores del cuerpo carotídeo requiere de una angiografía carotídea selectiva, este estudio nos dará información precisa del tamaño tumoral, extensión proximal, distal y el grado de vascularización; otra ventaja de la angiografía es la de evaluar la distribución del tronco braquiocefálico así como identificar variaciones anatómicas.

Cuando se requiere de información adicional la tomografía (TC) o una resonancia magnética (RM) son útiles, el diagnóstico se establece por el hallazgo de una masa dentro de la bifurcación carotídea que desplaza tanto a la arteria carótida externa como a la interna.
(1,8)

La mayoría de los autores no recomiendan la embolización preoperatoria de estos tumores ya que se ha demostrado que no disminuye la cantidad de sangrado durante la cirugía.

En vista de la historia natural de crecimiento progresivo, invasión local y poco pero impredecible riesgo de metástasis a distancia, la mayoría de los cirujanos recomiendan la resección quirúrgica cuando el diagnóstico se ha establecido.

Actualmente existen tres opciones terapéuticas para el tratamiento de estos tumores que incluyen: cirugía, radioterapia y observación.

La cirugía es el principal método terapéutico, si el tumor se reseca completamente las tasas de recurrencia son de aproximadamente 10%; las consideraciones que se deben valorar preoperatoriamente incluyen: edad, condición médica, tamaño del tumor y multicentricidad del mismo. (2, 5, 9)

El tamaño del tumor es un importante factor predictivo de morbilidad operatoria, Shamblin y asociados desarrollaron una clasificación basada en el tamaño del tumor y la dificultad en la disección; así, el grupo I incluye a tumores pequeños y fácilmente resecaos de los vasos adyacentes; el grupo II son tumores de mediano tamaño con una fijación íntima a la arteria carótida que requiere disección a través del plano subadventicio, y el grupo III son tumores grandes con invasión transmural de la arteria carótida que requiere resección de la arteria y reconstrucción mediante injerto.

Si el paciente es candidato para cirugía, debe ser informado de todos los riesgos inherentes al procedimiento como pueden ser: mortalidad operatoria del 2-8%, tasa de infarto cerebral de hasta un 20% y daño a pares craneales (principalmente los pares craneales X y XII) hasta en un 50%.

Históricamente, los paragangliomas carotídeos han sido considerados radioresistentes; existen algunos estudios que muestran buen control local de ellos sin embargo, en otros se muestra una enfermedad resistente a este método; la radioterapia es reservada para aquellos tumores resecaos parcialmente como por ejemplo: tumores con extensión intracraneal, tumores recurrentes, tumores demasiado grandes, y en pacientes ancianos o aquellos que son pobres candidatos a tratamiento quirúrgico. (9)

La tasa de mortalidad de los paragangliomas carotídeos no tratados se estima en un 8% anual; por esta razón, y debido al lento crecimiento de estos tumores, algunos autores recomiendan solo la observación.

La tasa de malignidad de un paraganglioma carotídeo oscila entre el 2 al 10%. La malignidad es más común en paragangliomas familiares, no existe ningún criterio histológico para hablar de malignidad, el diagnóstico se realiza por la evidencia de diseminación a los ganglios regionales o a sitios distantes (hueso y pulmón).

OTROS TIPOS DE LOCALIZACIÓN EN CABEZA Y CUELLO

Los paragangliomas de la laringe, órbita y nariz así como de los senos paranasales tienden a ser localmente muy agresivos; los paragangliomas laríngeos típicamente requieren de resección local amplia o laringectomía parcial. Los orbitarios tienen un alto índice de recurrencia después de la resección y los nasales normalmente requieren solo de una escisión local amplia. La radioterapia no ha mostrado tener un lugar en el tratamiento de este tipo de tumores.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La investigación bioquímica para los feocromocitomas y paragangliomas es indicada principalmente cuando se sospecha de un tumor productor de catecolaminas, esto es en pacientes hipertensos con cuadros de cefalea, palpitaciones y diaforesis; pacientes hipertensos resistentes al tratamiento médico y en aquellos pacientes con incidentalomas o con una enfermedad familiar que predispone al desarrollo de este tipo de tumores. (5)

El primer caso reportado con función documentada fue realizado por Cone y Pearson en 1953 en una niña de 6 años con un incremento en los niveles plasmáticos de norepinefrina; y el primer caso reportado de los incrementos de ácido vanililmandélico urinario (VMA) fue en 1961. (5, 11, 12)

Para establecer si un paraganglioma es funcional, el método tradicional consiste en determinar los niveles de norepinefrina, epinefrina, ácido vanililmandélico (VMA) y metanefrinas en orina de 24 horas. Si la terapia antihipertensiva es requerida, los siguientes fármacos causan mínima interferencia con los resultados: minoxidil, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores de la angiotensina.

Así mismo, los siguientes alimentos causan falsos incrementos en los niveles de VMA y deben ser evitados por lo menos 2 a 3 días antes de la colección de orina: plátano, queso, cafeína, cerveza y vino tinto. (5)

El diagnóstico bioquímico se basa principalmente en la cuantificación de: metanefrinas urinarias y plasmáticas, ácido vanililmandélico en orina, catecolaminas plasmáticas y las determinaciones de neuropéptido y cromogranina A.

La determinación de catecolaminas fraccionadas (epinefrina y norepinefrina) o los metabolitos de las catecolaminas (metanefrina o normetanefrina) incrementan la sensibilidad en el diagnóstico y proveen un indicador pronóstico. (7)

Las determinaciones de metanefrinas urinarias fraccionadas y metanefrinas libres en plasma tienen una sensibilidad comparable.

Sensibilidad y especificidad de estudios usados para la evaluación de pacientes con sospecha de paragangliomas.

Estudio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Metanefrinas libres en plasma	99	89
Metanefrinas urinarias fraccionadas	97	69
Catecolaminas en plasma	84	81
Catecolaminas en orina	86	88
Metanefrinas totales en orina	77	93
Acido vanililmandélico en orina (VMA)	64	95

Fuente: Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. Hematology/Oncology clinics of North America 2007.

La combinación de estudios de imagen (TC y RM) junto con los estudios de medicina nuclear, ofrecen una sensibilidad cercana al 100% para diagnosticar a los tumores productores de catecolaminas.

La TC fue usada por vez primera para diagnosticar a este tipo de tumores en 1979 y desde entonces es el estudio de primera elección para el hallazgo de los tumores principalmente a nivel del órgano de Zuckerkandl; el estudio a menudo revela una masa densa en el área de la bifurcación aórtica; sin embargo, la TC únicamente detecta tumores mayores de 2 centímetros de diámetro y posiblemente más pequeños si se localizan en la glándula adrenal, teniendo una sensibilidad entre el 93 y 100% para detectar los tumores en la glándula adrenal y del 90% aproximadamente para identificar enfermedad extraadrenal. A pesar de que la TC es el estudio más utilizado, la RM se prefiere en niños y mujeres embarazadas, la sensibilidad de este estudio para detectar enfermedad extraadrenal es del 90% aproximadamente.

Ambos estudios tienen pobre especificidad, tan baja como del 50% en algunos reportes.⁽¹⁰⁾

Para los paragangliomas extraadrenales más elusivos, son mejor localizados mediante estudios complementarios como podrían ser: centellografía con I131 metaiodobenzilguanidina (MIBG) y la resonancia magnética con infusión de gadolinio-ácido dietilnetriaminopentaacético (DTPA).

La MIBG fue usada por vez primera para la localización de feocromocitomas en 1980; ofrece una especificidad entre el 95 y 100% y una sensibilidad del 90% aproximadamente; el radionucleótido de elección es I131.

El MIBG, un análogo de la guanetidina es captado específicamente por los tejidos productores de catecolaminas y por ello por las suprarrenales y sus metástasis o por los feocromocitomas extraadrenales; este estudio puede ser muy útil en pacientes con evidencia bioquímica de un feocromocitoma que no es posible de identificar mediante TC o RM o como seguimiento en la evaluación de pacientes con enfermedad recurrente o metastásica.
(10, 22).

La resonancia magnética con gadolinio-DTPA tiene mayor sensibilidad y especificidad que la TC para la detección de paragangliomas extraadrenales, particularmente en la vejiga, corazón y regiones paraaórtica y paracaval.⁽⁵⁾

Cuando mediante estos métodos diagnósticos se obtienen resultados negativos o no concluyentes, el protocolo de estudio se debe completar mediante la centellografía con receptor de somatostatina o con fluorodeoxiglucosa, fluoro-DOPA o fluoro-dopamina PET. (7, 16)

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo para los feocromocitomas y paragangliomas, antes de proceder con la cirugía, el paciente debe tener un adecuado control de la presión arterial mediante antagonistas alfa y beta adrenérgicos; como la mayoría de los paragangliomas funcionales y feocromocitomas secretan norepinefrina, los antagonistas alfa-adrenérgicos son la piedra angular para el control hipertensivo; normalmente la fenoxibenzamina se utiliza para dicho fin, iniciando con una dosis de 10 mg dos veces al día, esta dosis puede incrementarse gradualmente sobre las siguientes 3 semanas hasta obtener un adecuado control el cual se hará evidente por la presencia de hipotensión ortostática; con el bloqueo alfa apropiado y con la adecuada restauración del volumen intravascular, algunos pacientes experimentan taquicardia refleja la cual puede ser tratada mediante beta bloqueadores. (1, 2, 18, 20)

Grandes variaciones en la presión sanguínea y ritmo cardíaco se pueden presentar durante la intervención quirúrgica particularmente durante la inducción anestésica, intubación, incisión peritoneal y la manipulación tumoral por lo que se requiere de un monitoreo continuo mediante catéter de Swan-Ganz y electrocardiograma; se podrá requerir de infusiones de vasodilatadores y antiarrítmicos durante el procedimiento quirúrgico.

La quimioterapia y radioterapia han sido usados con algunos resultados favorables, el régimen quimioterapéutico mas usado incluye la combinación de: dacarbacina, doxorubicina y ciclofosfamida; la quimioterapia puede ser considerada para pacientes con enfermedad metastásica o irresecable y como tratamiento neoadyuvante para facilitar la resección de tumores muy grandes ya que disminuye su tamaño. (5)

La evidencia bioquímica de la cura del tumor no puede ser obtenida inmediatamente ya que la producción de metabolitos de las catecolaminas permanece alta notándose una disminución durante la primera semana posterior a la resección tumoral; la normalización en la concentración de las metanefrinas urinarias y plasmáticas podría ocurrir en los 10 días posteriores al evento quirúrgico.

Si las concentraciones de las metanefrinas permanecen altas, la centellografía con (I123) MIBG está indicada para descartar enfermedad metastásica.

Como este tipo de tumores pueden recurrir, los pacientes operados deben tener un seguimiento muy estrecho con determinaciones anuales de metanefrinas urinarias y plasmáticas. (7)

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que los paragangliomas se consideran una patología rara, existen a nivel mundial varios artículos publicados al respecto, sin embargo, en México se desconoce la frecuencia de ellos.

El Centro Médico ABC es un hospital privado donde más del 50% de los pacientes ingresados son quirúrgicos por lo que es importante conocer la frecuencia y características particulares de este tipo de tumores para tenerlas en mente sobretodo en pacientes que ingresen al centro Médico ABC con las características descritas en este trabajo.

OBJETIVOS

Principal:

- 1.- Determinar la frecuencia de los paragangliomas en el centro Médico ABC.

Secundarios:

- 1.- Describir las características clínicas de los pacientes.
- 2.- Especificar el diagnóstico preoperatorio y tipo de tratamiento realizado.
- 3.- Precisar los tipos y características histopatológicas de los paragangliomas en la población del Centro Médico ABC.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

UNIVERSO Y MUESTRA DE ESTUDIO

Se revisaron los expedientes electrónicos de pacientes sometidos a resección de tumores con el diagnóstico histopatológico de paraganglioma en el Centro Médico ABC en el período comprendido entre enero del año 2000 y enero del 2009.

METODOLOGÍA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes sometidos a resección de tumores con el diagnóstico histopatológico de Paraganglioma en el Centro Médico ABC.

Edad y género indistinto.

Pacientes con expediente clínico completo.

Comité de Investigación del Centro Médico ABC haya aprobado la revisión de expedientes.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes que no contaban con expediente clínico completo.

Para cada paciente se evaluaron las características demográficas e histopatológicas del padecimiento y se recogieron dichos datos en una hoja de cálculo Excel.

a) Variables demográficas:

- Edad (años)
- Género
- Religión (católica, judía, cristiana)
- Lugar de residencia

b) Variables clínicas:

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial sistémica
- Padecimiento actual (cuadro clínico)
- Estudios paraclínicos
- Diagnóstico preoperatorio
- Localización del tumor
- Procedimiento quirúrgico
- Hallazgos quirúrgicos
- Tiempo quirúrgico (horas)
- Complicaciones trans y postoperatorias
- Días de estancia intrahospitalaria

c) Variables histopatológicas:

- Diagnóstico postoperatorio
- Reporte definitivo de patología
- Marcadores inmunohistoquímicos (cromogranina, sinaptofisina, proteína S-100)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva, para obtener medidas de frecuencia (porcentajes, proporciones, medias y rangos)

RESULTADOS

Se revisaron un total de 36 pacientes en el centro Médico ABC de los cuales se excluyeron de nuestro estudio a 6 pacientes por no contar con expediente clínico completo por lo que la población de estudio consistió de un total de 30 pacientes de los cuales 10 fueron hombres y 20 mujeres (proporción 1:2).

El principal grupo de edad afectado en el momento del diagnóstico fue entre los 31 y 40 años con un total de 9 casos (30%). (Rango de 16 a 74 años).

El paciente más joven fue un masculino de 16 años con el diagnóstico de paraganglioma paraaórtico.

La religión predominante fue la católica con un total de 27 casos (90%), 2 pacientes de religión judía (6.7%) y únicamente un paciente de religión cristiana (3.3%).

En lo que se refiere al lugar de residencia dentro de la República Mexicana; 25 pacientes radican en el D.F (83.4%), 4 en el Estado de México (13.3%) y 1 en Acapulco, Guerrero (3.3%).

El tabaquismo fue uno de los principales factores de riesgo presente en la población de estudio con un total de 16 pacientes (53.4%). En el caso de los paragangliomas del cuerpo carotídeo se pudo observar la presencia de tabaquismo en 8 casos (26.7%) y de los 5 pacientes con paraganglioma retroperitoneal se presentó en 3 casos (10%).

La hipertensión arterial sistémica se presentó en 12 pacientes (40%) quienes actualmente se encuentran bajo tratamiento médico; la hipertensión arterial fue el síntoma de presentación en 4 (13.3%) de los 5 casos de feocromocitoma.

Los paragangliomas se localizaron de la siguiente manera: 21 (70%) en la región de la cabeza y cuello; y 9 casos (30%) en la región abdominal.

Los paragangliomas de la cabeza y cuello se localizaron de la siguiente manera: 16 casos (76.2%) de glomus carotídeo; de los cuales 9 (42.9%) se presentaron del lado derecho y 7 (33.3%) del lado izquierdo, 3 casos (14.3%) de paraganglioma yugular, 1 caso (4.8%) en ángulo pontocerebeloso y 1 caso (4.8%) a nivel tiroideo.

Los 9 casos de la región abdominal se dividieron de la siguiente manera: 5 (55.6%) tumores se ubicaron retroperitonealmente y un caso (11.1%) en vejiga, intradural L1-L2, duodeno y glándula adrenal izquierda respectivamente.

Cabe mencionar que un caso se presentó como paraganglioma múltiple (localizado el tumor primario en la región frontal el cual recidivó 6 años después a nivel retroperitoneal).

La presentación clínica fue diversa; los signos y síntomas de presentación más frecuentes fueron la presencia de un tumor palpable, dolor a la palpación de la misma y cefalea de predominio frontal; sin olvidar, que la hipertensión arterial sistémica se presentó en el 40% de los casos.

Los principales estudios utilizados para el diagnóstico fueron la tomografía (TC) y resonancia magnética (RM); la TC se utilizó en 26 pacientes (86.7%) y la RM en 11 casos únicamente (36.7%). Cabe hacer mención que también se utilizaron el ultrasonido en 10 casos (33.3%) y PET en 2 casos (6.7%) principalmente en los casos de paraganglioma retroperitoneal. Otros estudios de localización que se emplearon fueron: metaiodobenzilguanidina (MIBG) y angioresonancia magnética en un caso (3.3%) respectivamente. La combinación de estudios de extensión se realizó en 15 de los 30 pacientes.

Los marcadores bioquímicos se solicitaron en 3 de los 5 casos de paragangliomas retroperitoneales, determinándose los siguientes marcadores: catecolaminas y metanefrinas en plasma y orina así como el ácido vanililmandélico urinario.

La resección quirúrgica fue el principal método de tratamiento; la extirpación total del tumor se llevó a cabo en 29 casos (96.7%) y en 1 (3.3%) únicamente se realizó laparotomía exploradora con toma de biopsia debido a lo irresecable del tumor.

De los paragangliomas retroperitoneales el de mayor dimensión correspondió a un tumor de 18x12x10 centímetros aproximadamente que involucró toda la raíz del mesenterio incluso con la presencia de metástasis a nivel hepático.

En cuanto al tiempo quirúrgico los paragangliomas de la región de la cabeza y cuello requirieron un promedio entre 3 y 8 horas; mientras que para los paragangliomas retroperitoneales el tiempo quirúrgico requerido fue entre 3 y 11 horas siendo el caso de laparotomía exploradora con toma de biopsia el procedimiento que tomó el menor tiempo quirúrgico.

En 6 (20%) de los procedimientos quirúrgicos se realizó estudio histopatológico transoperatorio.

Las principales complicaciones trans y postquirúrgicas fueron: 4 casos (13.3%) de hemorragia mayor de 1500 mililitros lo que requirió la transfusión de paquetes globulares durante el procedimiento quirúrgico, 2 casos (6.7%) de lesión del VII par craneal y un caso (3.3%) de fístula de líquido cefalorraquídeo.

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 1 a 5 días; requiriéndose de 6 a 10 días en el 40% (12 casos) y únicamente el 3.3% (1 caso) requirió más de 10 días de estancia intrahospitalaria debido a que este paciente requirió de apoyo hemodinámico en el área de terapia intensiva.

No se presentó ninguna defunción transoperatoria.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes con paragangliomas.

Variable	Número (n=30)	Porcentaje %
Género		
Femenino	20	66.7
Masculino	10	33.3
Religión		
católica	27	90
Judía	2	6.7
Cristiana	1	3.3
Lugar de residencia		
D.F	25	83.4
Estado de México	4	13.3
Acapulco	1	3.3
Tabaquismo		
Si	16	53.3
No	14	46.7
Hipertensión arterial		
Si	12	40
No	18	60

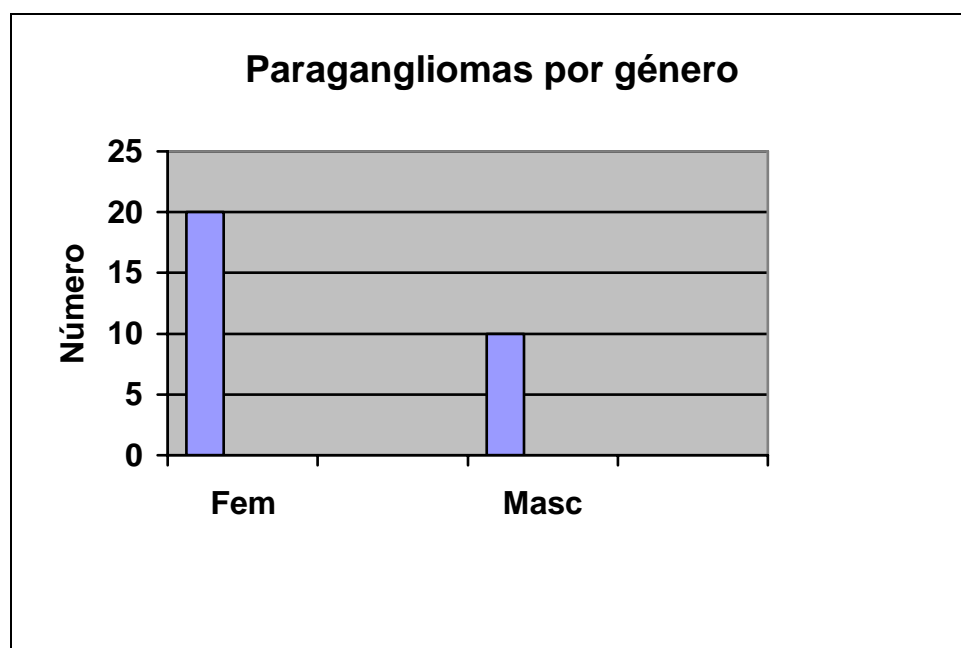


Tabla 2. Distribución por grupo de edad y género.

Grupo de edad (años)	Femenino	Masculino	Total (n=30)
11-20	0	1	1
21-30	2	1	3
31-40	4	5	9
41-50	6	2	8
51-60	1	2	3
61-70	5	0	5
>70	1	0	1

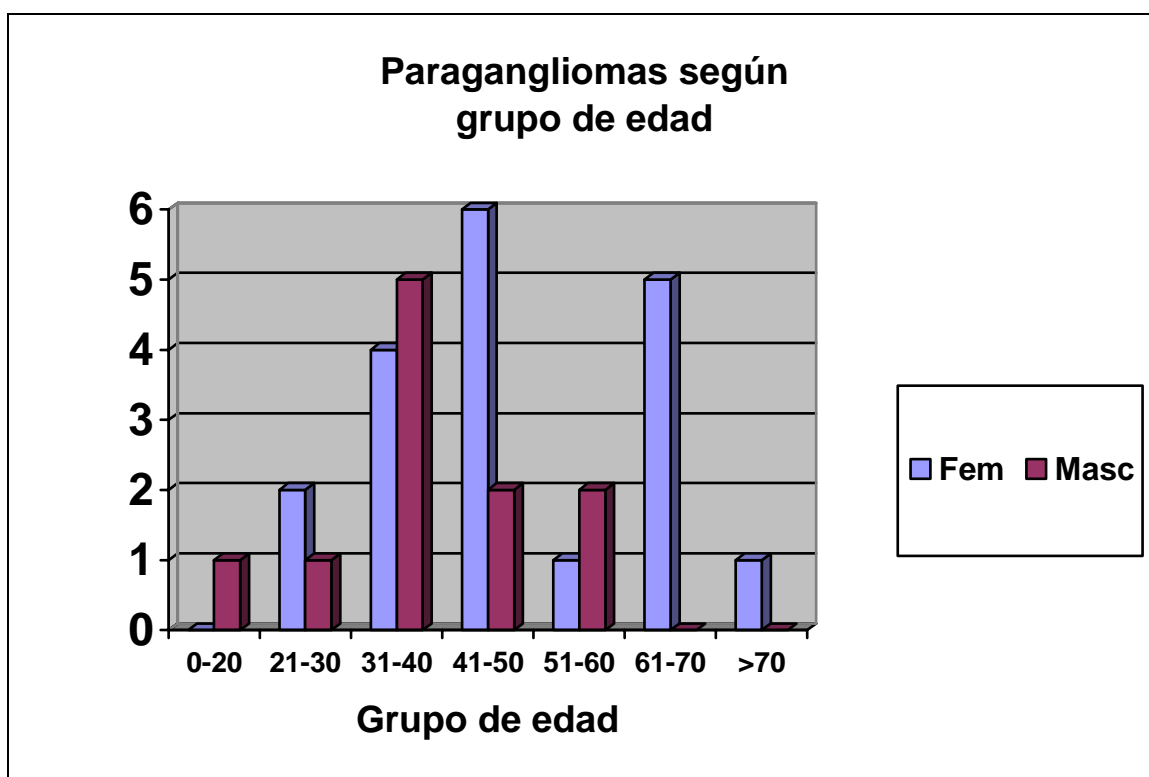
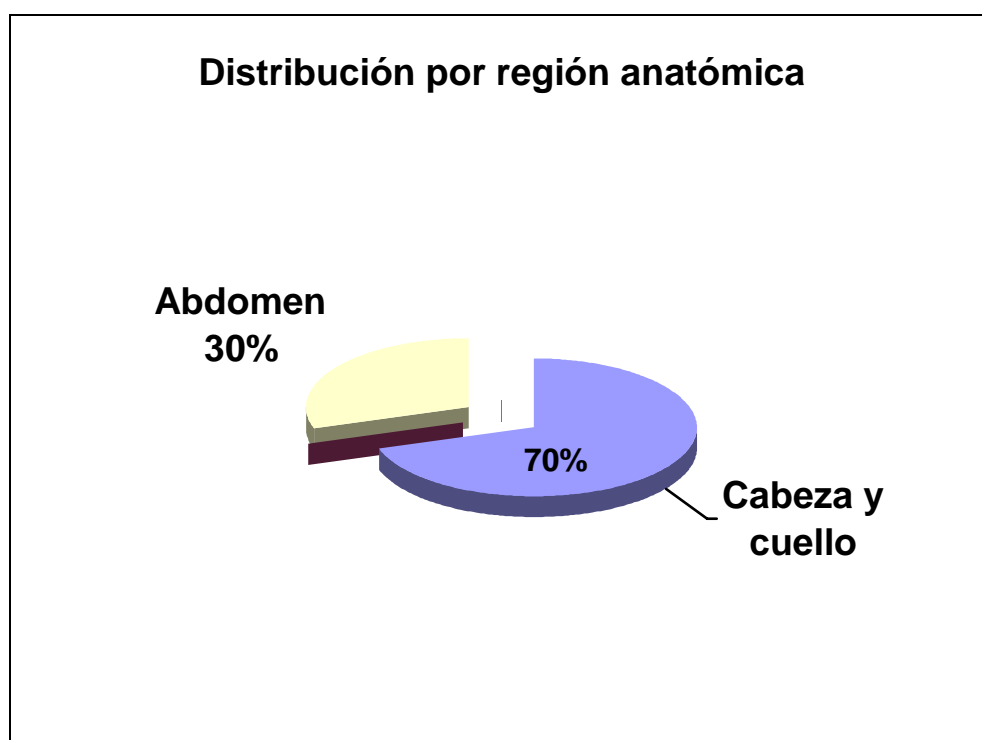
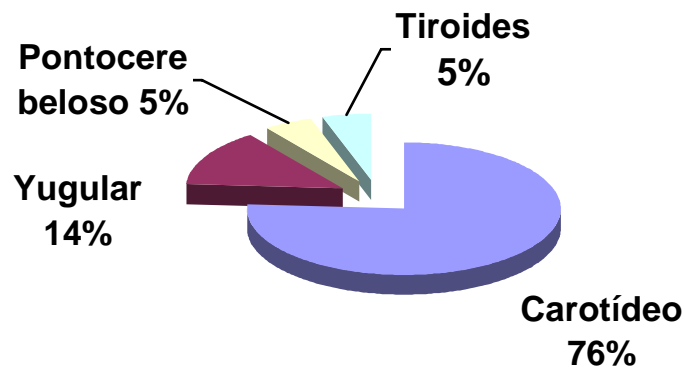


Tabla 3. Distribución de los paragangliomas por región anatómica

Región anatómica	Número (n=30)	%
Cabeza y cuello	21	70
Tórax	0	0
Abdomen	9	30
Cabeza y cuello		
Cuerpo carotídeo derecho	9	30
Cuerpo carotídeo izquierdo	7	23.3
Yugular derecho	1	3.3
Yugular izquierdo	2	6.7
Angulo pontocerebeloso	1	3.3
Tiroides	1	3.3
Abdomen		
Retroperitoneal	5	16.7
Vejiga	1	3.3
Intradural (L2-L3)	1	3.3
Duodeno	1	3.3
Adrenal izquierdo	1	3.3



Distribución en la región de cabeza y cuello



Distribución en el abdomen

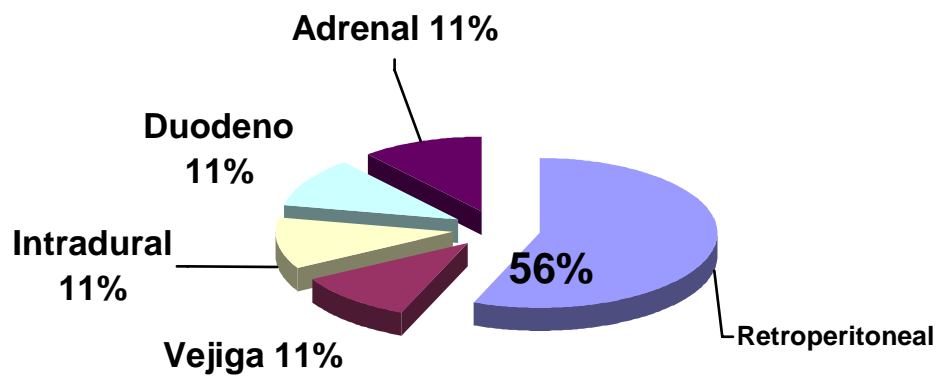


Tabla 4. Principales características clínicas

Signos y síntomas	Tumores en cabeza y cuello (n1=21)	Tumores en abdomen (n2=9)
Tumor palpable	17	0
Dolor	15	4
Cefalea	13	2
Hipertensión	8	4
Nausea	5	2
Vértigo	4	0
Tinnitus	3	0
Palpitaciones	1	2
Pérdida de peso	1	2

N=30

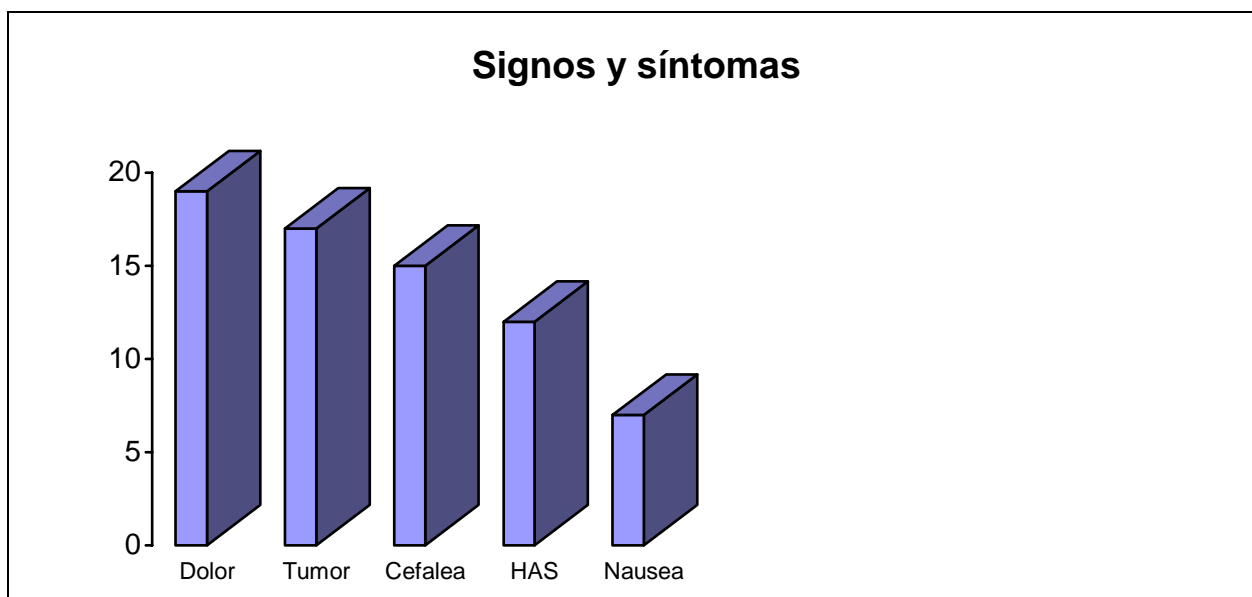


Tabla 5. Estudios de localización de los paragangliomas

Estudio de localización	Número (n=30)	%
TAC	26	86.7
RM	11	36.7
Ultrasonido (US)	10	33.3
PET/CT	2	6.7
MIBG	1	3.3

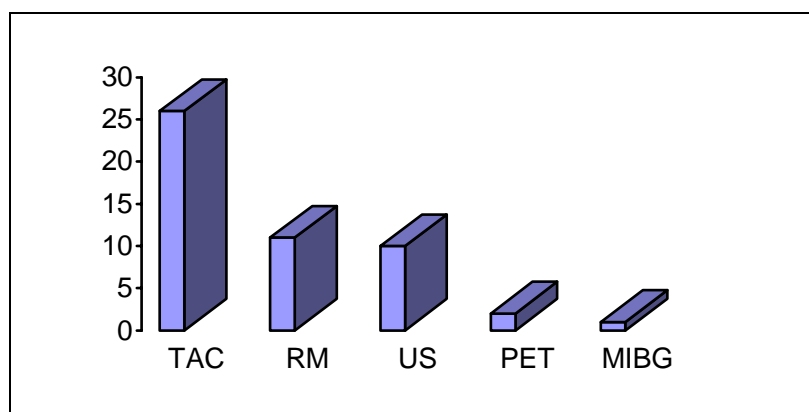


Tabla 6. Marcadores inmunohistoquímicos de los paragangliomas

Marcador inmunohistoquímico	Número (n=30)	%
Proteína S-100	25	83.3
Cromogranina	24	80
Sinaptofisina	8	26.7
Enolasa neurona específica	1	3.3

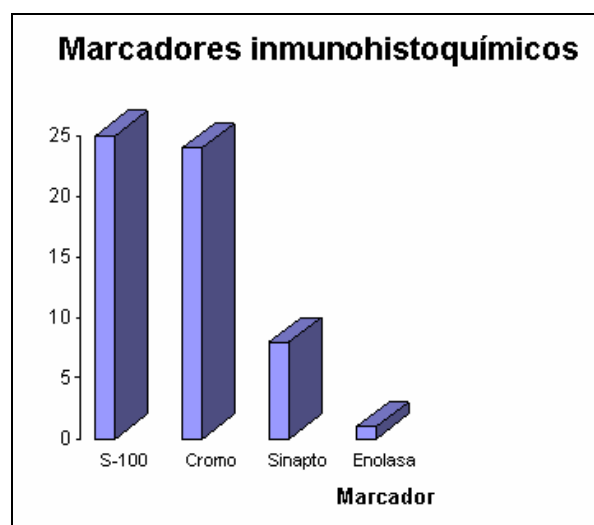


Tabla 7. Marcadores bioquímicos plasmáticos y urinarios

Urinarias	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Referencia
Epinefrina*	8	<2	<4	2-24
Norepinefrina*	79	115	72	15-100
Catecolaminas totales*	87		72	26-121
Dopamina*	195	226	279	52-480
Acido vanililmandèlico+	3.6	10.9	2.8	6
Metanefrina*	255	139	27	36-190
Normetanefrina*	815	3334	478	35-482
Metanefrinas totales*	1070	3473	505	115-695
plasmáticas				
Epinefrina -	23	58	62	Supino: <50 Pie: <95
Norepinefrina -	1333	4469	407	Supino: 112-558 Pie: 217-1109
Dopamina		<20	<10	Supino: <10 Pie: <20
Catecolaminas totales	1156	4527	469	Supino: 223-571 Pie: 242-1135
Metanefrina-		<25		57
Normetanefrina-		617		148
Metanefrinas totales-		617		205

N=5 (Datos disponibles en sólo 3 pacientes)

+ mg/24 horas

* mcg/24 horas

- pg/ml

Tabla 8. Tratamiento quirúrgico de los paragangliomas

Extirpación quirúrgica	Número (n=30)	%
Si	29	96.7
No	1	3.3
Estudio patológico transoperatorio		
Si	6	20
No	24	80
Tiempo (horas)		
0-5	19	63.4
5-10	10	33.3
>10	1	3.3
Complicaciones		
Hemorragia >1500 cc	4	13.3
Lesión par craneal (VII par)	2	6.7
Fístula de líquido cefalorraquídeo	1	3.3

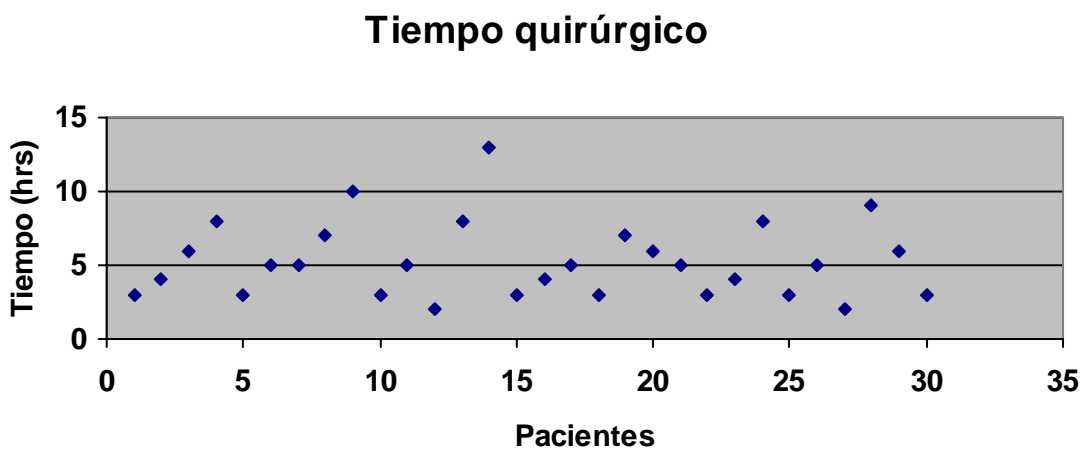
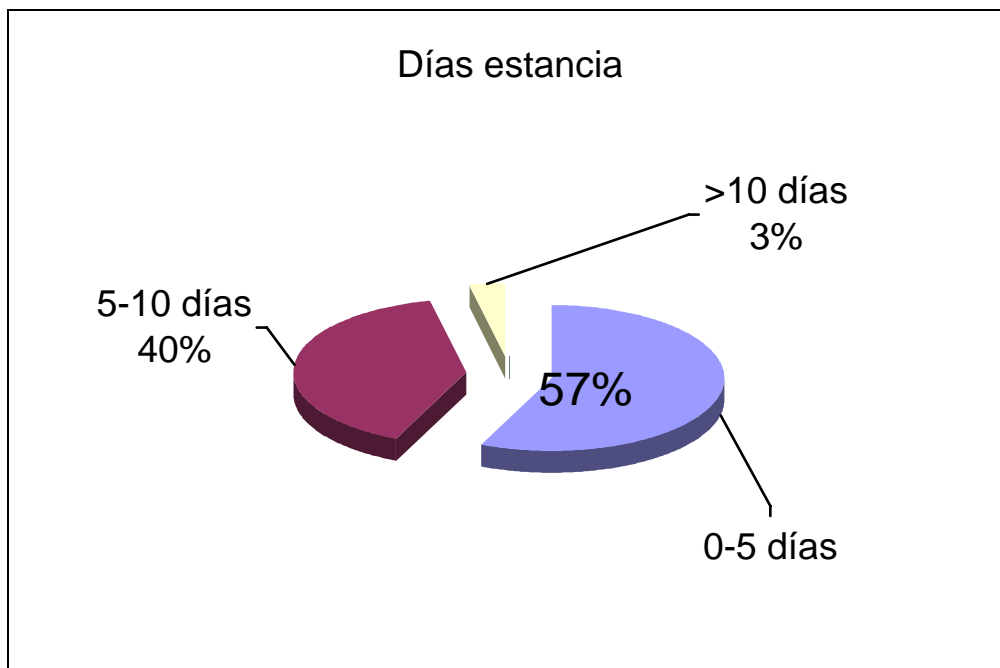


Tabla 9. Estancia intrahospitalaria

Estancia intrahospitalaria (días)	Número (n=30)	%
0-5	17	56.7
5-10	12	40
>10	1	3.3



DISCUSIÓN

Los paragangliomas funcionantes extraadrenales representan más del 10% de todos los feocromocitomas; se presentan en diversas ubicaciones anatómicas y se dice que exhiben una mayor tasa de malignidad que los feocromocitomas intraadrenales.

30 pacientes fueron sometidos a cirugía por paragangliomas en el centro Médico ABC en el período comprendido entre enero del año 2000 a enero del 2009. Se presentaron un total de 20 casos en el género femenino y 10 casos en el género masculino; el grupo de edad con mayor afección fue el comprendido entre los 31 y 40 años. Se presentó un caso de paraganglioma múltiple localizándose el tumor primario a nivel del hueso frontal y posteriormente a nivel retroperitoneal. De los 30 pacientes que se sometieron a estudios de localización, se logró la localización certera en los 30 pacientes. Todos los pacientes se sometieron a procedimiento quirúrgico llevándose la extirpación total del tumor en 29 casos; un paciente tenía enfermedad metastásica y no se presentó ningún caso de mortalidad.

Al finalizar este trabajo, pudimos encontrar que los resultados coinciden con los propios de la literatura mundial en cuanto a que estos tumores son más frecuentes en las mujeres, en pacientes jóvenes, con localización predominante en la región de cabeza y cuello y dentro de dicha región anatómica a nivel del cuerpo carotídeo; son tumores que mediante estudios de gabinete principalmente tomografía y resonancia magnética se pueden identificar hasta en el 100% de los casos; su tratamiento es principalmente mediante la extirpación quirúrgica y son positivos a la cromogranina mediante estudios de inmunohistoquímica.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en este trabajo, se puede concluir que en la mayoría de los enfermos, el diagnóstico de un paraganglioma y/o feocromocitoma se realiza de manera definitiva mediante el estudio histopatológico. La mayoría de los paragangliomas en este estudio (70%) se localizaron en el área de la cabeza y cuello siendo los de mayor presentación los tumores del cuerpo carotídeo.

La presentación clínica de estos tumores fue principalmente el de un tumor acompañado de dolor a la palpación. En nuestra institución se cuenta con un área de estudios de gabinete muy complejo lo que llevó a identificar el tumor en el 100% de los casos de manera prequirúrgica siendo los estudios de mayor utilidad la tomografía y resonancia magnética, sin embargo, no debemos olvidar que tenemos a nuestro alcance estudios de medicina nuclear que nos pueden apoyar en nuestro diagnóstico definitivo. No se reportó ningún caso de paraganglioma de cabeza y cuello hiperfuncional y de los paragangliomas retroperitoneales, 3 fueron funcionantes de acuerdo a la elevación en las cifras de catecolaminas tanto plasmáticas como urinarias. La extirpación quirúrgica sigue siendo el principal método de tratamiento para este tipo de tumores el cual se logró llevar a cabo en el 96.7% de los casos; con un porcentaje bajo de complicaciones trans y postoperatorias. Únicamente un caso de los 30 tuvo metástasis al momento de la cirugía localizadas a nivel hepático.

Los principales marcadores inmunohistoquímicos en este estudio fueron la cromogranina y la proteína S-100. Sin embargo, sería muy importante poder llevar a cabo los estudios a nivel genético para poder determinar las mutaciones en las subunidades B, C y D de los complejos succinato deshidrogenasa ya que como se menciona juegan un rol muy importante en el desarrollo de los paragangliomas.

También recordar que los paragangliomas funcionales se pueden diagnosticar mediante la determinación de las catecolaminas plasmáticas y urinarias, por lo que la determinación de estos marcadores son una de las herramientas más importantes que tenemos a nuestro alcance.

IMPLICACIONES BIOÉTICAS

El presente estudio cumple con los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la Ley General en materia de Investigación en Salud donde considera este tipo de estudios como:

+ Investigación sin riesgo

+ No requiere de consentimiento informado por el paciente

+ Requiere de consentimiento por el Comité de Investigación y Bioética para la revisión de expedientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Plouin PF, Gimenez RA. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. Orphanet journal of rare diseases 2006: 1-49.
- 2.-Mittendorf EA, Douglas BE, Lee JE, Perrier DN. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization and treatment. Hematology/Oncology clinics of North America 21 (2007) 509-525.
- 3.- Barrera FJL, Tamez De LMD, Ramírez MM, Martínez CE et al. El manejo de los paragangliomas en el Instituto Nacional de Cancerología. Revista Instituto Nacional de Cancerología 2000; 46 (1): 17-20.
- 4.- Timmers H, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. Journal Clin Endocrinol Metab. December 2008, 93 (12): 4826-4832.
5. - Subramanian A, Maker VK, Organs of Zuckerkandl: their surgical significance and a review of a century of literature. The American Journal of surgery 192 (2006) 224-234.
6. - O`Riordain DS, Young WF, Grant CS, Carney JA. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. World J. Surgery 20 (1996): 916-922.
7. - Neumann H, Pawlu C, Bausch B, Muresan M. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. JAMA, August 25, 2004 Vol 292, No 8.
8. - Glenn F, Gray GF. Functional tumors of the organ of Zuckerkandl. Annals of surgery. May 1976; 183 (5) 578-585.
9. - Moore WS. Carotid body tumors. Mastery of Surgery, 5th Edition. 2007. Volume 2 (186): 2006-2019.
- 10.- Havekes B, Corssmit M, Jansen JC, Van der Mey GL, Vriends T. Malignant paragangliomas associated with mutations in the succinate dehydrogenase D gene. The Journal of Clinical Endocrinology 92 (4): 1245-1248.
11. - Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extraadrenal paraganglion system. In: Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1974; 1-90.
12. - Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS. Bening paragangliomas: Clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. The journal of clinical endocrinology and metabolism 86 (11): 5210-5216.

13. - Henri JLM, Kozupa A, Eisenhofer G, Raygada M, Adams KT, Solis D. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (3): 779-786. 2007.
- 14.- Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (8): 2851-2858; 2006.
- 15.- Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 91(11) 2006: 4505-4509.
- 16.- Castellucci P, Ambrosini V, Montini G. PET/CT in neuroendocrine tumors. *PET clinics* 3 (2008) 197-205.
17. - Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *Journal clinics endocrinology and metabolism*, January 2009, 94 (1): 5-9.
- 18.- Dionne JM, Wu JK, Heran M, Murphy J, Jevon G, White C. Malignant hypertension, polycythemia and paragangliomas. *Journal of pediatric* 2006; 148: 540-545.
- 19.- Pollard PJ, El-Bahrawy M, Poulson R, Elia G, Killick P, Kelly G, et al. Expression of HIF-1, HIF-2a and their target genes in paragangliomas and pheochromocytoma with VHL and SDH mutations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; 91 (11): 4593-4598.
- 20.- Edwin B, Kazaryan AM, Mala T, Pfeffer PF, Fosse E. Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. *BMC surgery* 2001, Vol. 1: 264-272.
- 21.- Vidal N, Paules J, Villabona C, Gómez JM, Ferrer I. Cromogranina A en adenomas hipofisarios humanos. *Revista Española de Patología*. Vol. 36, No 2, 2003.
- 22.- Petrina ME, Calderón DM, Menéndez EL. Feocromocitoma y paraganglioma. *Anales de sistema sanitario de Navarra. Sección de Endocrinología Hospital de Navarra Pamplona*. Vol 21; No 1, 2003.